

· 综述 ·

上皮细胞黏附分子与肺癌、乳腺癌及部分消化系统肿瘤关系的研究进展

崔佳丽¹ 王清²

(1 淄博市市立医院检验科, 山东 淄博 255400; 2 青岛大学附属医院检验科)

[摘要] 上皮细胞黏附分子(EpCAM)最早在结肠癌细胞中被发现,其可参与调节细胞的黏附、增殖、分化、迁移及信号转导等过程。正常情况下,EpCAM 仅表达于正常上皮细胞,然而研究发现,其在人类上皮细胞源性恶性肿瘤中存在且高表达。EpCAM 参与肿瘤进展的多个环节,其在肿瘤中独特的表达模式也使其成为最重要的肿瘤生物标志物之一。本文综述了近年来 EpCAM 作为肿瘤生物标志物的研究进展,以及其在肺癌、乳腺癌和部分消化系统肿瘤治疗中的潜在应用,揭示了 EpCAM 在肿瘤发展中的重要作用,为其作为治疗靶点提供了科学依据。

[关键词] 上皮细胞黏附分子;肺肿瘤;乳腺肿瘤;结肠肿瘤;胃肿瘤;肝肿瘤;生物标记;肿瘤;综述

[中图分类号] R73;R392.11

[文献标志码] A

Research advances in the association of epithelial cell adhesion molecule with lung cancer, breast cancer, and some digestive system tumors

CUI Jiali, WANG Qing (Department of Clinical Laboratory, Zibo Municipal Hospital, Zibo 255400, China)

[ABSTRACT] Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) was first identified in colon cancer cells and is involved in the regulation of cell adhesion, proliferation, differentiation, migration, and signal transduction. Normally, EpCAM is only expressed in normal epithelial cells, but studies have shown that it is present and highly expressed in human epithelial cell-derived malignant tumors. EpCAM is involved in multiple links of tumor progression, and its unique expression pattern in tumor has also made it one of the most important tumor biomarkers. This article reviews the research advances in EpCAM as a tumor biomarker in recent years and its potential application in the treatment of lung cancer, breast cancer, and some digestive system tumors. These studies reveal the important role of EpCAM in tumor progression and provide a scientific basis for its potential as a therapeutic target.

[KEY WORDS] Epithelial cell adhesion molecule; Lung neoplasms; Breast neoplasms; Colonic neoplasms; Stomach neoplasms; Liver neoplasms; Biomarkers, tumor; Review

肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌和结肠癌位列中国肿瘤相关死亡的前五位,中国人群的肿瘤死亡率很高,迫切需要制定综合策略来应对中国不断变化的肿瘤相关性疾病^[1]。在这些策略中,发现与恶性肿瘤相关的一种或多种潜在的生物学标记物,将是实现早预防、早发现、早诊治的关键。

由于上皮细胞黏附分子(EpCAM)的多种生物学作用和应用价值,使其成为肿瘤研究的热点。EpCAM 属于单次跨膜 I 型糖蛋白^[2]。在肿瘤发生进展过程中,EpCAM 与许多关键信号通路发生串扰,从而诱导肿瘤细胞发生生物学变化^[3-4]。与正常上皮细胞相比,EpCAM 在许多恶性肿瘤细胞中均呈差异性表达,通过免疫组织化学方法分析 EpCAM 在组织或细胞中的表达情况,有望为临床提供有价值的治疗靶点^[5]。本文系统总结了 EpCAM 在多种人类恶性肿瘤中表达情况及其应用价值,以求为肿瘤临床诊疗提供新思路。

1 EpCAM 在人类部分恶性肿瘤中的表达及其应用价值

1.1 EpCAM 与肺癌

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤。肺癌的前期症状比较隐匿,70%~75%的患者确诊时已到晚期^[6]。目前实验室传

统血清学的检测指标,如细胞角蛋白 19 片段、癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶、鳞状细胞癌抗原、胃泌素释放肽前体对于早期肺癌诊断的灵敏度与特异度均不高^[7]。因此,寻找可用于肺癌实验室诊断的新型分子标志物对提高肺癌患者的检出率具有十分重要的意义。

ZHU 等^[8]对 EpCAM 过表达与肺癌之间相关性方面研究的文献资料进行了 Meta 分析,显示 EpCAM 过表达对肺癌有诊断意义,且 TNM 分期越高,EpCAM 过表达的阳性率越高;此外,该项研究还表明 EpCAM 过表达与肺癌患者预后无明显关系。BU 等^[9]研究也发现 NSCLC 患者 EpCAM 的表达水平显著高于良性肺部疾病患者和健康志愿者。两项研究结论较为一致,随着 NSCLC 患者疾病分期的进展,EpCAM 的表达水平呈现升高的趋势。

在 EpCAM 与肺癌关系的机制研究方面,ISHIZAWA 等^[10]在 NSCLC 患者的肿瘤组织和恶性胸腔积液中发现了 CD45⁺ EpCAM⁺ 细胞,怀疑 CD45⁺ EpCAM⁺ 细胞参与了上皮-间质转化(EMT)的过程。已知 EMT 与肿瘤治疗耐药性、侵袭性和转移相关。如果能够证实肿瘤组织或者外周血中存在 CD45⁺ EpCAM⁺ 细胞,将为未来研究 NSCLC 的侵袭性、转移性及其治疗耐药性提供一种全新的思路。LU 等^[11]验证了肺组织中存在 CD45⁺ EpCAM⁺ 细胞,通过将肺癌细胞衍生的外泌体与健康供体外周血单个核细胞(PBMCs)共

[收稿日期] 2023-11-25; [修订日期] 2024-02-13

[基金项目] 山东省重点研发计划项目(GG201809180014)

[通讯作者] 王清,Email:wangqing0533@aliyun.com

培养,发现了原发性肺癌患者中 CD45⁺ EpCAM⁺ 细胞的形成机制。初步的研究成果更倾向于源自肿瘤细胞(或血细胞)的外泌体诱导了 CD45⁺ EpCAM⁺ 细胞的形成。肺肿瘤细胞来源的外泌体中的 microRNA 可能会改变 CD45⁺ EpCAM⁺ 细胞的基因表达谱,导致 TP53 表达升高并促进肿瘤细胞的凋亡。后续的研究成果也证实,CD45⁺ EpCAM⁺ 细胞不仅可以在患者的肿瘤组织中检测到,而且在这些患者的 PBMCs 中也可以检测到^[12]。同时有研究显示,肺癌患者 PBMCs 中的 CD45⁺ EpCAM⁺ 细胞数量明显高于健康志愿者。随后提出了外周血 PBMCs 中 CD45⁺ EpCAM⁺ 细胞比例增加或许对早期肺癌的诊断有所帮助,但由于前期试验样本量较少(35 例腺癌,1 例小细胞肺癌,1 例鳞状细胞癌,还有 1 例分型未确定),未来还需要扩大患者群体数和增加临床随访的研究来验证以上的结论^[12]。外周血中 CD45⁺ EpCAM⁺ 细胞水平的升高可能早于临床症状及影像学检查,有望采用流式细胞术测定外周血 PBMCs 中 CD45⁺ EpCAM⁺ 细胞的水平,作为检测早期肺癌的一个提示性指标。综上所述,外周血 CD45⁺ EpCAM⁺ 细胞有望成为肺癌早期诊断的潜在生物标志物。

尽管多项研究表明,肺癌患者 EpCAM 的表达水平与良性肺部疾病患者和健康志愿者之间存在显著差异,且其表达水平与 TNM 分期也有显著相关性^[10,12]。但是,EpCAM 表达情况与肿瘤大小、分化程度、肿瘤分期、淋巴结转移或远处转移之间是否具有相关性还存在争议,这些差异可能与这些研究中样本量较少,难以得到较为准确的统计学数据有关。因此,需要扩大临床样本量进一步验证其是否具有相关性。

1.2 EpCAM 与乳腺癌

乳腺癌是女性常见的癌症类型,位居全世界女性恶性肿瘤首位^[13]。转移是导致乳腺癌患者死亡的主要原因,EpCAM 已被证实与乳腺癌的转移、耐药和患者预后相关^[14]。GAO 等^[15]采用免疫组织化学方法检测乳腺癌各病理分型中 EpCAM 和环氧酶-2(COX-2)表达之间的关系,证实 EpCAM 参与了 COX-2 表达的调节,并且这些蛋白之间的正相关性与乳腺癌患者的不良预后相关。EpCAM 和 COX-2 可能有潜力成为乳腺癌诊断和评估患者治疗效果的生物标志物。有研究表明细胞角蛋白 18 低表达可通过调控 Wnt/ β -catenin 通路提高 EpCAM 的表达,从而促进部分 EMT 并增强乳腺癌的干细胞特性^[15]。

EpCAM 在肿瘤中高表达,并且与肿瘤患者的预后不良密切相关。ZENG 等^[16]采用定量 iTRAQ 蛋白质组学分析 23 例转移性乳腺癌患者的淋巴结转移灶与其原发性肿瘤组织之间的差异表达情况,用免疫组织化学方法检测 190 个石蜡包埋组织样本中 2 种上调蛋白(EpCAM、FADD)和 2 种下调蛋白(NDRG1、 α B-晶状体蛋白)的表达,分析了这 4 种蛋白与乳腺癌患者临床病理特征的相关性,结果表明 EpCAM 在乳腺癌细胞向淋巴结转移的过程中发挥一定作用^[16]。

1.3 EpCAM 与结肠癌

结肠癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,发病率较高,患

者的死亡率也较高^[13]。胃肠道肿瘤约占全球肿瘤发病率的 26%,约占所有肿瘤相关死亡的 35%^[17]。ZHOU 等^[18]采用免疫组织化学方法检测结肠癌患者肿瘤组织中 EpCAM 和 β -catenin 蛋白的表达水平,并且分析了沉默 EpCAM 表达对 Wnt/ β -catenin 通路(β 连环蛋白依赖的 Wnt 级联反应)的调节作用,从而得出了肿瘤组织中 EpCAM 和 β -catenin 的表达水平较高的结论,并且发现结肠癌组织中 EpCAM 和 Wnt/ β -catenin 的表达呈显著正相关。蔡芸等^[19]采用免疫组化法检测 132 例结肠癌患者肿瘤组织中 EpCAM、TAG-72 的表达水平,随后分析了两者与临床病理特征、预后之间的关系,发现 EpCAM、TAG-72 的表达与结肠癌肿瘤直径、分化程度、TNM 分期、浸润深度、淋巴结转移密切相关,并且发现 EpCAM 以及 TAG-72 阳性表达者的生存时间明显缩短且预后更差。

通过检索 TCGA(The Cancer Genome Atlas)数据库, WU 等^[20]总结发现,与癌旁组织相比,G 蛋白偶联受体 39(GPR39)在结肠癌组织中表达上调,GPR39 是结肠癌预后不良的独立预后生物标志物。同时对过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 、EpCAM 和 PD-L1 的表达水平进行的相关性分析发现,EpCAM 和 PD-L1 与 GPR39 表达显著相关,因此它们也被认为是具有判断结肠癌预后的潜在生物标志物^[20]。为了探讨结肠癌组织中 EpCAM 的表达水平与患者临床病理特征之间的相关性,POP 等^[21]对结肠癌组织及其配对癌旁组织中 EpCAM 的表达水平进行了检测,结果显示在研究的 85 例患者中,约 58.7% 的病例 EpCAM 表达增加。尽管在晚期的患者中观察到 EpCAM 表达增加,但发现其与患者的临床病理特征无显著相关性,这也可能与研究的病例数有关。但是,另一项研究显示,EpCAM 表达的强弱与肿瘤分期和淋巴结转移有关,差异有统计学意义^[22]。以上研究结果表明 EpCAM 在结肠癌中高表达,可能预示着它与其他生物标志物联合使用,对于结肠癌的诊断和预后判断具有潜在的应用价值,但关于 EpCAM 的表达与结肠癌患者临床病理特征之间的内在联系还需要更进一步的研究。

1.4 EpCAM 与胃癌

胃癌是世界上第五大常见肿瘤和第三大死亡原因,胃镜检查是诊断胃癌的一项重要手段,也是确诊胃癌的金标准,但胃癌的发病率与死亡率仍然居高不下^[13]。有研究分析了胃癌组织中 EpCAM 和细胞角蛋白 19(CK19)的表达情况,并研究两者与胃癌转移和预后的关系,结果显示胃癌组织中的 EpCAM 和 CK19 表达水平显著高于正常组织,而且发现 EpCAM 表达水平升高的程度与胃癌发生转移情况呈正相关,但是与患者的预后呈负相关^[23]。

EOM 等^[24]分析了原发性早期胃癌患者转移性淋巴结中的蛋白质表达情况,收集了 71 例接受根治性胃切除术并且病理诊断为 T₁N₁ 期或 T₁N₂ 期的胃癌患者的原发肿瘤组织和转移性淋巴结,采用免疫组织化学法检测了样本中 6 种细胞膜蛋白的表达,包括有癌胚抗原、E-钙黏蛋白、EpCAM、P-cadherin、CD44v6(跨膜黏附糖蛋白 CD44 的一种剪接异构

体)和 c-erbB2,结果显示,E-cadherin 和 EpCAM 在原发性肿瘤组织和转移性淋巴结中表达率很高,从而提出其可作为检测早期胃癌患者转移性淋巴结的潜在分子标志物。

为了更好地评估胃癌化疗药物的治疗效果,LIM 等^[25]建立了一种比较系统的方法来准确估计肿瘤细胞指数。具体来说就是对胃癌细胞系和患者来源的肿瘤细胞进行针对 EpCAM 和波形蛋白的多色免疫荧光分析,以根据 EpCAM 表达水平评估肿瘤细胞指数,使其成为评估抗肿瘤药物活性的有效临床前工具。然而体外实验的研究成果还有待进行体内实验来验证,或者寻找一个更优的生物标记物的组合来评估药物疗效等等,若能够了解 EpCAM 在正常组织和肿瘤组织中的不同功能,将在探索肿瘤的潜在治疗策略中发挥重要作用,但毋庸置疑的是此项研究为胃癌的临床治疗提供了重要的信息与思路。

1.5 EpCAM 与肝癌

肝细胞癌(HCC)是全世界最常见的肿瘤类型之一,也是最具侵袭性的肿瘤之一^[13]。甲胎蛋白(AFP)是临床中常用的检测 HCC 的血清学标志物,但如果是单独使用,其在诊断的灵敏度和特异度方面具有显著的局限性^[26]。细胞外囊泡(EV)是用于检测早期肿瘤的有前景的循环生物标志物,SUN 等^[27]研发了一种 HCC 的 EV 心电图评分用于 HCC 的早期检测,该研究中分析了从血浆中分离的外泌体中的 EpCAM、CD63、CD147、CD63 和 GPC3 的表面表达情况,从这组表面标志物的分析中得出 HCC 早期检测的灵敏度为 91%,特异度为 90%,表明其在检测早期 HCC 方面具有巨大的潜力。

EpCAM 已被建议作为 HCC 中肿瘤干细胞的标记物。LIMA 等^[28]对 HCC 患者 EpCAM 和 AFP 的免疫组化表达情况及其与临床病理特征的关系分析显示,直径≤5 cm 的 HCC 与 EpCAM 高表达相关,血管淋巴管的远处转移与 AFP 高表达相关,但是 HCC 中临床各病理分期与 AFP 表达无显著相关性^[28]。DENG 等^[29]发现组蛋白赖氨酸脱甲基酶 4D(KDM4D 或 JMJD2D)在结肠癌和肝癌中高表达,可促进肿瘤的发生与进展。从机制上讲,JMJD2D 通过增强肿瘤干细胞标志物 EpCAM 和 Sox9 的表达来促进肝癌干细胞的自我更新,通过对其机制的深入研究,EpCAM 有望成为肝癌潜在的治疗靶点。HCC 的治疗需要早期诊断和治疗,因此,我们需要更加可靠、有效的生物标志物,以求对患者进行早期筛查、诊断、疾病监测和预后评估。

2 结论与展望

EpCAM 作为一种上皮细胞黏附分子,其在正常的上皮细胞和许多恶性肿瘤细胞中广泛表达,特别是来源于上皮的肿瘤,如乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、肺癌等。基于这种生物学特性,可将其作为一种新的免疫组织化学标志物应用于各种肿瘤的诊断与预后评估等过程中。首先,EpCAM 可用于检测 CTC,从而评估肿瘤的分期、预后和复发风险。EpCAM 也可以用于液体活检,通过分析血液或其他体液中的 Ep-

CAM 阳性细胞的基因和表型,来指导肿瘤的个体化治疗。其次,EpCAM 是一种免疫治疗的靶点,可以通过开发抗 EpCAM 的单克隆抗体、融合蛋白、疫苗等,并进行免疫治疗,以增强机体对肿瘤细胞的免疫应答。EpCAM 还是一种信号转导分子,可以通过剪切释放其胞内结构域(EpICD),并与其他信号分子相互作用,从而调节肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、转化以及耐药等的生物学行为。EpCAM 的信号转导活动与 Wnt/ β -连环蛋白、TGF- β /SMAD、EpEX/EGFR、PI3K/AKT/mTOR 和 p53 等信号通路有关,这些信号通路均在肿瘤发生发展中起着重要作用。因此,EpCAM 的信号转导的生物学功能也可以作为肿瘤的潜在治疗靶点,通过抑制 EpCAM 的剪切或 EpICD 的转录,来干扰肿瘤细胞的信号转导。由于 EpCAM 是目前表达最广泛的肿瘤表面抗原之一,因此 EpCAM 有望作为大多数肿瘤的免疫治疗靶点。随着我们对肿瘤特征认识的不断深入,EpCAM 在肿瘤中具体的作用机制将会被进一步阐明,在肿瘤治疗应用领域也将发挥更大的作用。

综上所述,EpCAM 在人类恶性肿瘤诊断治疗中具有多种作用,当然 EpCAM 的功能也受到肿瘤类型、分子亚型、表达水平和相互作用分子等因素的影响,因此需要根据不同的临床情况选择合适的 EpCAM 靶向策略。

作者声明:所有作者均参与了研究设计、论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: A secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J, 2021,134(7):783-791.
- [2] PATRIARCA C, MACCHI R M, MARSCHNER A K, et al. Epithelial cell adhesion molecule expression (CD326) in cancer: A short review[J]. Cancer Treat Rev, 2012,38(1):68-75.
- [3] KUAN H, LEE C C, CHEN C H, et al. The extracellular domain of epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) enhances multipotency of mesenchymal stem cells through EGFR-LIN28-LET7 signaling[J]. J Biol Chem, 2019,294(19):7769-7786.
- [4] GRAMANTIERI L, POLLUTRI D, GAGLIARDI M, et al. MiR-30e-3p influences tumor phenotype through MDM2/TP53 axis and predicts sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res, 2020,80(8):1720-1734.
- [5] WENT P T, LUGLI A, MEIER S, et al. Frequent EpCam protein expression in human carcinomas[J]. Hum Pathol, 2004,35(1):122-128.
- [6] INAGE T, NAKAJIMA T, YOSHINO I, et al. Early lung cancer detection[J]. Clin Chest Med, 2018,39(1):45-55.
- [7] OUYANG R R, WU S J, ZHANG B, et al. Clinical value of tumor-associated antigens and autoantibody panel combination detection in the early diagnostic of lung cancer[J]. Cancer Bio-

- mark, 2021,32(3):401-409.
- [8] ZHU T T, PENG X L, CHENG Z W, et al. Diagnostic rather than prognostic markers-relationship between EpCAM overexpression and lung cancer: A meta-analysis[J]. *Ann Palliat Med*, 2021,10(4):4025-4036.
- [9] BU X M, XU F F, MA J, et al. The expression of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with non-small cell lung cancer and its detection[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2018,32(4):843-849.
- [10] ISHIZAWA K, YAMANAKA M, SAIKI Y, et al. CD45⁺ CD326⁺ cells are predictive of poor prognosis in non-small cell lung cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2019,25(22):6756-6763.
- [11] LU S X, SUN Z, LIU L L, et al. Tumor-derived exosomes regulate apoptosis of CD45⁺ EpCAM⁺ cells in lung cancer[J]. *Front Immunol*, 2022,13:903882.
- [12] SUN Z, LI P, WU Z J, et al. Circulating CD45⁺ EpCAM⁺ cells as a diagnostic marker for early-stage primary lung cancer[J]. *Front Med Technol*, 2022,4:982308.
- [13] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021,71(3):209-249.
- [14] MAL A, BUKHARI A B, SINGH R K, et al. EpCAM-mediated cellular plasticity promotes radiation resistance and metastasis in breast cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:597673.
- [15] GAO S H, SUN Y, LIU X, et al. EpCAM and COX-2 expression are positively correlated in human breast cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2017,15(6):3755-3760.
- [16] ZENG L, DENG X Y, ZHONG J M, et al. Prognostic value of biomarkers EpCAM and α B-crystallin associated with lymphatic metastasis in breast cancer by iTRAQ analysis[J]. *BMC Cancer*, 2019,19(1):831.
- [17] ARNOLD M, ABNET C C, NEALE R E, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2020,159(1):335-349.e15.
- [18] ZHOU F Q, QI Y M, XU H, et al. Expression of EpCAM and Wnt/ β -catenin in human colon cancer[J]. *Genet Mol Res*, 2015,14(2):4485-4494.
- [19] 蔡芸,余远霞,刘姝. 上皮细胞黏附因子及肿瘤相关糖蛋白-72 在结肠癌中的表达及临床意义[J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23(21):37-40.
- [20] WU X Q, DOU Y F, XU H K, et al. The expression and clinical significance of GPR39 in colon cancer[J]. *Ir J Med Sci*, 2022,191(4):1577-1585.
- [21] POP M G, BARTOŞ D M, FIŢ A M, et al. Detection of epithelial specific cell adhesion molecules in colon cancer and the correlation with clinical and pathological characteristics EpCAM expression in colon cancer[J]. *Ann Ital Chir*, 2019,90:318-323.
- [22] 魏永强,吴迪,李丽,等. EPCAM 在散发性结直肠癌中不同表达的临床病理学意义及其原理分析[J]. *诊断病理学杂志*, 2022,29(11):1049-1053.
- [23] 黄宇珊. EpCAM 和 CK19 在胃癌中的表达及其与胃癌转移和预后的相关性[J]. *现代医学*, 2016,44(3):329-333.
- [24] EOM B W, WON RYU K, MAN YOON H, et al. Predictive value of E-cadherin and EpCAM for detection of metastatic lymph node in early gastric cancer[J]. *Chin J Cancer Res*, 2020,32(5):614-620.
- [25] LIM S H, SA J K, LEE D W, et al. Systematic evaluation of gastric tumor cell index and two-drug combination therapy via 3-dimensional high-throughput drug screening[J]. *Front Oncol*, 2019,9:1327.
- [26] YE X, LI C Y, ZU X Y, et al. A large-scale multicenter study validates aldo-keto reductase family 1 member B10 as a prevalent serum marker for detection of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2019,69(6):2489-2501.
- [27] SUN N, ZHANG C, LEE Y T, et al. HCC EV ECG score: An extracellular vesicle-based protein assay for detection of early-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2023,77(3):774-788.
- [28] LIMA L D P, MACHADO C J, RODRIGUES J B S R, et al. Immunohistochemical coexpression of epithelial cell adhesion molecule and alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2018,2018:5970852.
- [29] DENG Y, LI M, ZHUO M H, et al. Histone demethylase JMJD2D promotes the self-renewal of liver cancer stem-like cells by enhancing EpCAM and Sox9 expression[J]. *J Biol Chem*, 2021,296:100121.

(本文编辑 耿波)

医学学术论文题目的拟定

文题又称题名、篇名,是论文的总标题。文题是论文的总纲,是以最恰当、最简明的词语反映论文中最重要的特定内容的逻辑组合,是医学论文精髓的集中体现。文题是论文的第一信息,有提示论文主题、反映学术价值、吸引读者阅读和提供检索信息等作用。文题的拟定原则要体现论文研究的性质、对象、方法和价值等重要信息。文题拟定的基本要求是具体确切、表达得当,简短精炼、高度概括,概念术语、书写规范,突出创新、力求醒目。文题一般不宜超过 20 个汉字,必要时可以使用副标题和分标题,数字宜用阿拉伯数字,尽可能不用标点符号和非特定词(如“的研究”、“的观察”等)。